

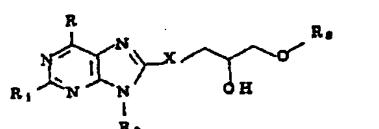
⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開  
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭61-112077

⑫ Int. Cl. 1	識別記号	厅内整理番号	⑬ 公開 昭和61年(1986)5月30日
C 07 D 473/34		6664-4C	
A 61 K 31/52	ADN	7252-4C	
31/70		7252-4C	
C 07 F 9/65		G-7009-4H	
C 07 H 19/167		6742-4C	審査請求 未請求 発明の数 5 (全21頁)

⑭ 発明の名称 8-置換されたヌクレオシド及びプリン誘導体  
 ⑮ 特願 昭60-208571  
 ⑯ 出願 昭60(1985)9月20日  
 優先権主張 ⑰ 1984年9月20日 ⑱ イタリア(I T) ⑲ 22739A/84  
 ⑳ 発明者 シルバノ・カサディオ イタリー国20100ミラノ・ピアタンタルデニ19  
 ㉑ 発明者 ドウツチョ・フアバー イタリー国22100コモ・ピアリバモンテ5  
 ラ  
 ㉒ 発明者 アメティオ・オモディイ イタリー国27058ボゲーラ(バビア)・ピアババジオバー  
 ーサレニ71  
 ㉓ 発明者 エツイオ・バント イタリー国20100ミラノ・ピアサボナ102  
 ㉔ 出願人 ピエレル・ソチエタ イタリー国80100ナポリ・ピアデプレテイス88  
 ベル・アチオニ  
 ㉕ 代理人 弁理士 小田島 平吉

明細書

1. 発明の名称  
 8-置換されたヌクレオシド及びプリン誘導体  
 2. 特許請求の範囲  
 1. 一般式



式中、Rは対応する互変体型において可能なアミノ基またはヒドロキシ基を表わし、R<sub>1</sub>は水素原子またはアミノ基であり、R<sub>2</sub>は水素原子またはβ-D-リボフランノシリ基であり、該C-5'における第一ヒドロキシ基は、アシルが脂肪族、芳香族または複素環式カルボン酸から誘導され得るアシルオキシ基、カルバモイルオキシ基またはモノ-、ジ-もしくはトリ-ホスフェート基で置換されていてもよし

よく、そしてC-2'及びC-5'における2個の第二ヒドロキシ基は、アシルが芳香族カルボン酸から誘導されるアシルオキシ基またはカルバモイルオキシ基で置換されていてもよし、R<sub>3</sub>は隨時置換されていてもよいアリールまたは単環式ヘテロアリール残基であり、そしてXは硫黄または酸素原子である。

の化合物、その純粋な異性体またはあらゆる割合におけるその混合物。

2. Rがアミノであり、そしてR<sub>1</sub>が水素であるか、またはR<sub>1</sub>が水素でありR<sub>2</sub>がアミノまたは水素であり、

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>が特許請求の範囲第1項に定義した通りであり、そしてXが硫黄または酸素原子である。

特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. Rがアミノであり、R<sub>1</sub>が水素であり、R<sub>2</sub>が特許請求の範囲第2項に定義した通りであり、R<sub>3</sub>が随时置換されていてもよいアリール残基であり、そしてXが硫黄原子である特許請求の範囲

## 第2項記載の化合物。

4. 6-[[3-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]テオ)アデノシンである特許請求の範囲第3項記載の化合物。

5. 6-アミノ-8-[[3-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]テオ)プリンである特許請求の範囲第5項記載の化合物。

6. 8-[[3-(4-(2-メチルプロポキシ)カルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]テオ)アデノシンである特許請求の範囲第5項記載の化合物。

7. 式  $R_2O-CH_2-CH(OH')-CH_2-XH$ 、但し、 $R_2$  及び  $X$  は特許請求の範囲第1項記載の意味を有し、そして  $R'$  はヒドロキシ官能基の容易に除去し得る保護基である、の化合物を対応する 8-プロモプリン誘導体、但し、 $X$  が酸素である場合には、該ヒドロキシ及びアミノ基は保護されていて、と反応させ、次に保護基を除去することを特許請求の範囲第1項記載の化合物。

微とする特許請求の範囲第1項記載の化合物の製造方法。

8. 対応する 8-メルカプトプリン誘導体を有するプロトン性または非プロトン性有機溶媒の存在下において且つ好ましくは塩基性触媒として第三アミンの存在下において式  $R_2O-CH_2-CH(OH')-CH_2-XH$

のエボキシドと反応させることを特許請求の範囲第1項記載の化合物。

9. 活性成分として特許請求の範囲第1項記載の化合物を含んでなる薬剤組成物。

10. 投与単位形態当たり活性成分 200~500mg を含有する経口投与に適する特許請求の範囲第9項記載の組成物。

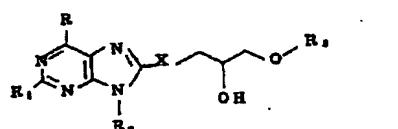
11. 抗過脂防血症組成物の製造において特許請求の範囲第1項記載の化合物の使用。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は抗過脂防血症剤 (anti-hyper-

lipaemics) として有用な新規な 8-置換されたスクレオシド及びプリン誘導体、その製造方法及びこれらを含む薬剤組成物に関する。

本発明の新規な 8-置換されたスクレオシド及びプリン誘導体は一般式



式中、 $R$  は対応する互変体群において可能なアミノ基またはヒドロキシ基であり、 $R_1$  は水素またはアミノ基であり、 $R_2$  は水素または  $\beta$ -D-リボフランノシリル基であり、該  $5'$ -位置における第一ヒドロキシ基は、アシル部分が脂肪族芳香族または複素環式カルボン酸から誘導されるアシルオキシ基、カルバモイルオキシ基またはモノ-、ジ-もしくはトリ-ホスフェート基で置換されていてもよく、そして  $3'$ -及び  $2'$ -位置における第

二ヒドロキシ基は、アシル部分が芳香族カルボン酸から誘導されるアシルオキシ基またはカルバモイルオキシ基で置換されていてもよく、 $R$  は随时置換されてもよいアリールまたは单環式ヘテロアリール基であり、そして  $X$  は硫黄または酸素である、

によつて表わすことができる。

本明細書及び添付の特許請求の範囲において、「脂肪族カルボン酸」なる用語は炭素原子 2~20 個を含む直鎖状または分枝鎖状の飽和または不飽和脂肪族カルボン酸とみなし、本発明の好ましい具体例によれば、炭素原子 2~6 個を有する直鎖状または分枝鎖状の飽和脂防族カルボン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、イソバケリアン酸等を示す。

「芳香族カルボン酸」なる用語は安息香酸及びフェニル環が置換される安息香酸誘導体、例えば 2-、3-または 4-メチル安息香酸、2-、3-または 4-クロロ安息香酸、5,5-ジメチル安息香酸、2-、3-または 4-メトキシ-安息

香酸、5,4,5-トリメトキシ-安息香酸等を実質的に示す。

「複素環式カルボン酸」なる用語は複素環式環が塩素、酸素及び硫黄から独立に選ばれるヘテロ原子1個または2個を含む单環式の5-または6-員環である複素環式カルボン酸を示し、好ましくはピリジンカルボン酸またはニコチン酸、ピラジンカルボン酸、フランカルボン酸等とみなす。

「随時置換されていてもよいアリールまたは单環式ヘテロアリール基」なる用語はフェニル残基成いはN、O及びSから独立に選ばれるヘテロ原子1個またはそれ以上を含む5-または6-員のヘテロアリール残基、例えば随時1~5個の置換基をもつていてもよいピリジル、ピラジニル、ピリミジル、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル及び1,2,4-トリアゾリルを示す。例として、適当な置換基は各々独立に(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルケニル、ヒドロキシ、

(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ、アシルオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルケニルオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ-及びジ-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルアミノ、モノ-及びジ-アシルアミノ、カルボキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノエトキシカルボニル、アシルアミノエトキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルケニルオキシカルボニル、ヘテロシクロオキシカルボニル、ヘテロサイクリカルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ-及びジ-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルカルバミル、シアノ、トリフルオロメチル等から選ぶことができ、ここで、これらの置換基並びに該部分に含まれる他の置換基における「アルキル」、「アルケニル」、「アルコキシ」及び「アルケニルオキシ」部分はまた置換されていてもよい。

本発明の化合物の好ましい群は、Rがアミノであり、そしてR<sub>1</sub>が水素であるか、成いはRがヒドロキシであり、そしてR<sub>1</sub>がアミノまたは水素であり、R<sub>2</sub>が水素またはヒドロキシ基が前記の

如く説導され得るR-D-リガフランノシリルであり、そしてR<sub>1</sub>及びXが上に定義した通りである式Iの化合物からなる。

本発明の化合物の最も好ましい群は、Rがアミノであり、R<sub>1</sub>が水素であり、R<sub>2</sub>が水素またはヒドロキシ基が前記の如く説導され得るR-D-リガフランノシリル基であり、R<sub>1</sub>が随時置換されていてもよいアリール残基であり、そしてXが硫黄原子である式Iの化合物からなる。

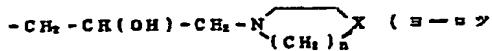
上記式Iにおいて、ヒドロキシリル置換基をもつ側鎖における炭素原子はRまたはS立体配置を有することができる。従つて、本発明は单一の純粹な異性体及びそのあらゆる割合における混合物の双方からなることを理解されたい。

本発明の化合物は顎著な抗過脂防血症活性を有する。

2-、6-、8-及び9-位置において個々に置換されたプリン誘導体は、例えは抗ウイルス剤(例えはベルギー国特許第853006号並びにヨーロッパ特許出願第A-9154号及び同第A

-85424号参照)、気管支拡張剤(例えは米国特許第3862189号参照)、創薬剤(例えは米国特許第5258207号及びオランダ国特許出願第67/09151号参照)、成いは降圧剤(例えはオランダ国特許出願第64/10101号参照)として異なる薬理学的活性を有することが特許並びに公開された文献において公知である。

更に、2-、6-及び8-位置に個々に置換される、但し9-位置に基-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH(OH)-COOR[例えは次の特開昭46/59552号[ファームドック(Farmdoc 757248)、特開昭47/19272号(Farmdoc 37358T)、特開昭47/24059号(Farmdoc 44182T)、特開昭48/01678号(Farmdoc 5084U)、特開昭48/01679号(Farmdoc 5085U)、特開昭48/16519号(Farmdoc 50279U)、特開昭50/22059号(Farmdoc 56483W)及びベルギー国特許第737,949号参照]または基



パ特許出願公開明細書第A-52964号参照)の存在によつて特徴づけられる低コレステリン血症活性(hypocholesterolemic activity)を主張する一連のプリン誘導体がある。

本発明の化合物は当該分野に精通せる者にとつては容易に利用できる普通の方法によつて製造することができる。しかしながら、新規な  $\beta$ -置換されたプリン誘導体またはスクレオシドの一級的を製造方法は対応する  $\beta$ -アロモ-プリン誘導体またはスクレオシドを式  $\text{R}_1\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}')-\text{CH}_2-\text{XH}$ 、但し  $\text{R}'$  及び  $\text{X}$  は上に定義した通りであり、そして  $\text{R}'$  は反応終了時に容易に除去し得るヒドロキシ官能基の保護基である、の化合物と反応させることにより、 $\beta$ -位置に鋼鎖を導入することからなる。

$\text{X}$  が酸素原子を含む場合、遊離ヒドロキシ基、及びまた好ましくは出発プリンまたはスクレオシド基上のアミノ基は、競合する副反応または基質

の不活性化を避けるために、保護されなければならぬ。

本発明の新規化合物の合成において殊に有利性をもたらすヒドロキシ官能基の保護基は例えば取式エーテル、殊にテトラヒドロビラニル、トリチル及びジメトキシトリチルである。該保護基は一般に酸性触媒、例えば $\alpha$ -トルエンスルホン酸の存在下において、有活性の非プロトン性有機溶媒、例えば1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、酢酸エチル等を用いて普通の方法によつて導入される。

これとは反対に、 $\text{C}-2'$  及び  $\text{C}-3'$  における双方のヒドロキシ基の同時保護を望む場合、スクレオシド基を好ましくはアセトン及び無水 $\alpha$ -トルエンスルホン酸と反応させ、かくしてリガースを対応するアセトニドにおける隣接ジオールに転化する。

アミノ基の保護に対して本発明の方法において適当に使用し得る試薬はシリル誘導体、殊にトリメチルシリルまたはジメチルレーブチルシリルハ

ライド及びジメチルホルムアミドジメチルアセタールである。後者の試薬が好ましく、その理由は、ジメチルホルムアミド中でプリン塩基のジメチルホルムアミドジメチルアセタールによる保護反応はほとんど定量的収量を与え、そして容易に行うことができるためである。

特に指示していないか、または本明細書に記載していないヒドロキシ及びアミノ官能基の双方の他の保護基を本発明の方法において適当に使用することができ、その使用は本発明の範囲内に含まれることを理解すべきである。

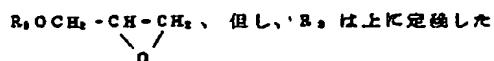
可能ならば保護された  $\beta$ -アロモプリンまたはスクレオシド誘導体及び式  $\text{R}_1\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OR}')\text{CH}_2-\text{XH}$  の化合物間の結合反応は、好ましくは反極性の非プロトン性触媒、例えばジメチルホルムアミド、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド等中で、強塩基、例えば水素化ナトリウム、ブチルリチウム、フェニルリチウムまたはカリウムリチナレートの存在下において行われる。

$\text{X}$  が酸素原子を含む場合、この反応はプロトン性溶媒、例えばアルコールまたは水中で、温和な塩基、例えば水素化ナトリウムもしくはカリウム、ナトリウムもしくはカリウムアルコートまたは炭酸ナトリウムもしくはカリウムによつて十分に行うことができる。

反応過程を普通のクロマトグラフ法(HPLC、 $\lambda 1\text{c}$ )によつて監視し、反応終了時に、得られた生成物を回収し、存在するならば、保護基を除去する。ヒドロキシ及びアミノ基の双方の同時脱保護を行なう適当な方法は水性またはアルコール性溶媒中にて重畳で希硫酸による酸加水分解である。

脱保護前または後に行なうことができる得られた生成物の精製に関して、適当な方法は普通の結晶化及びクロマトグラフ法(カラムクロマトグラフィー及び分取型HPLC)からなる。 $\text{X}$  が酸素原子である場合、殊に有利な別法は、一例として、対応する  $\beta$ -アロモプリンを水性溶媒中で硫酸ナトリウムとの反応または塩基性有機溶媒中で硫酸水素との反応によつて容易に得られる  $\beta$ -メルカ

アトブリンまたはスクレオシド誘導体を式



通りである、のエボキシドと反応させることからなる。

この場合、反応は有極性のプロトン性または非プロトン性有機溶媒、例えばアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の存在下において、好ましくは障害された第三アミン類、例えばトリエチルアミン、2,6-トルチジン、ピリゾン等からなる群より典型的に選ばれる塩基性触媒の存在下において行われる。

ブリンまたはスクレオシド基質に対して等モル量で用いることができるエボキシドを一般にやや過剰量(1.0乃至5.0モル当量の範囲)で用いる。この反応は好ましくは室温乃至100℃間の温度、好ましくは低級アルカノール、例えばエタノール、イソプロパノール等の還流温度で行われる。

反応過程をクロマトグラフィー(HPLC)または

スクレオシド誘導体の消失をチェックすることによって監視する。反応は一般に、使用可能な基質及び触媒に応じて、1~24時間の範囲で完了する。反応終了時に、結晶した生成物を沪過によつて、または溶媒を蒸発させて回収し、適当な溶媒または溶媒混合物から結晶化によつて、或いはクロマトグラフィーによつて精製する。

典型的には、得られる生成物は、ヒドロキシ基をもつ側鎖の炭素原子において反対の立体配位を有する2種のジアステレオマー混合物である。

しかしながら、時にはくり返し結晶化によつて2種の異性体の一方によりなんだ混合物を誘導することができ、従つて光学的純度を高めることができる。

また单一の純粋な異性体を得るために使用し得る方法は異性体分離の普通の方法、例えばキラル(ochiral)カラムにおけるクロマトグラフィー、光学的活性剤による誘導体の生成、及びかくして得られるジアステレオマーの分離、または立体選択合成である。

最後の観点に関して、キラルエボキシドによる反応を介して新規な生成物の合成は立体選択的合成に対して殊に適する。しかしながら、特に所望の化合物に応じて、当該分野に精通せる化学者にとつては他の方法を工夫することができる。

出発物質に関して、8-ブロモブリン類または8-ブロモスクレオシド類は、エム・イケハラ(M. Ikebara)等により、テトラヘドロン(Tetrahedron)26, 4251頁(1970)に記載された方法に従つて、緩衝された溶液中でBr<sub>2</sub>による臭素化を介して対応する市販のブリン類またはスクレオシド類から容易に製造される。

式 R<sub>1</sub>OCH<sub>2</sub>-CH(OBr')-CH<sub>2</sub>XHの化合物は、例え未公知であつても、アルキルメルカプタン(X=-S-)またはグリコール(X=-O-)の合成化学において公知の方法に従つて容易に製造され、一方、エボキシド類は好ましくは、反応中に生成する塩化水素の受容体の存在下においてエピクロロヒドリンと化合物R<sub>1</sub>OBrとの反応を介して製造される。

最後に、R<sub>1</sub>が水素原子である式1の化合物は、9-位置に水素原子をもつ対応するブリン塩基から出発して、或いは希塩酸で酸加水分解することにより、式1の対応する化合物からリオシル基を除去して製造することができる。同様に、式1の或る化合物は、式1の範囲内にある他の化合物の化学修飾によつて有利に製造することができる。例として、Br<sub>2</sub>の置換基としてカルボキシ基をもつ化合物は、アルコキシカルボニル基をもつ対応する化合物の塩基性加水分解によつて製造することができ、そしてまたこれらのものを種々なアルコールまたはアミン類と反応させて対応するエステルまたはアミド類を生成させることができる。さらに他の例において、BrがヒドロキシセしてR<sub>1</sub>が水素である式1の化合物は、Rがアミノ、R<sub>1</sub>が水素である対応する式1の化合物の硝酸処理によつて得られる。

リオシルヒドロキシ基が誘導される出発8-メルカプトスクレオシドは普通のエステル化法によつて対応する8-メルカプトスクレオシドから製

造される。

第一ヒドロキシ基がエステル化された、或いは第一ヒドロキシ基が2個の第二ヒドロキシ基と異なつてエステル化された式1の化合物を望む場合、反応終了時に容易に除去し得る保護基によつて2個の第二ヒドロキシ官能基をプロトキシする必要があり、好ましくはこれらのものを対応するアセトニドに転化し、次に第一ヒドロキシ基に導導し、最後に2個の遊離ヒドロキシ基にし、必要に応じて、この基を更に適当に反応させることができ。

リゴシル部分の2個の第二ヒドロキシ基の保護は真素原子を導入し、これを- $\text{SH}$ 基で置換する前にまたは別法としてその後に行つてもよく、一方、第一ヒドロキシ基の誘導はメルカプト基を導入した後に行われ、2個の第二ヒドロキシ基の脱保護はエボキシドとの反応前または後に行うことできる。

以下の実施例は本発明の化合物の取るもの及びその製造方法を更に詳細に説明するものであるが、

DSCにおいて145℃及び158℃で2つの潜伏反応。

母液を少容量に濃縮し、酢酸エチルの添加によって化合物を沈殿させた後、表題化合物の追加分(22%)を回収した。

#### 実施例 2

##### 6-アミノ-8-[[[5-(4-エトキシカルボニル)エノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オキソ]プリン

8-メルカプト-アデニン(5g、50ミリモル)、1-(4-エトキシカルボニル)エノキシ-2,5-エボキシ-プロパン(10g、45ミリモル)、ジメチルホルムアミド(100ml)及びピリジン(20ml)の混合物を搅拌しながら30~40℃に24時間加熱し、次に濁つた溶液をセライト上でエタノールで洗浄しながら沪過し、真空下で濁液乾固させた。残渣をエタノールに溶解し、シリカゲル(150g)上に注いだ。溶液を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(300ml)に取り入れ、そして逐流温度に加熱した。次に反応湯

但し、いずれの場合も、本発明の範囲を限定するものと解釈してはならない。

#### 実施例 1

##### 8-[[[5-(4-エトキシカルボニル)エノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オキソ]アデノシン

8-メルカプト-アデノシン(4.5g、150ミリモル)をエチルアルコール(750ml)に溶解し、得られた溶液に1-(4-エトキシカルボニル)エノキシ-2,5-エボキシ-プロパン(56.8g、166ミリモル)及び2,6-ルチジン(約7.0滴)を加えた。

反応混合物を逐流温度で2時間加熱し、次に木炭で処理した。終時沪過後、反応混合物を2時間搅拌し、次に一夜放置した。沈殿した結晶性生成物を回収し、エタノールで十分に洗浄し、次に乾燥した。かくして、次の特性を有する表題化合物(44%)が得られた：

融点155~157℃；

$[\alpha]_D = -43.55^\circ$  ( $c = 1$ , M. O. H. 中)；

合物を冷却し、沪過し、フィルター上の固体分を上記の如く更に1回処理した。残渣をエタノール(550ml)及び酢酸エチル(100ml)から結晶させ、融点200~201℃を有する表題化合物6%を得た。沪液を濃縮乾固させ、更に表題化合物(融点200~201℃)0.99%が晶出した。

#### 実施例 3

##### 6-アミノ-8-[[[5-(4-カルボキシ)エノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オキソ]プリン

8-メルカプト-アデニン(5.22g、5.22ミリモル)、1-(4-エトキシカルボニル)エノキシ-2,5-エボキシ-プロパン(26.3g、54.3ミリモル)、ピリジン(75ml)及びジメチルホルムアミド(75ml)の混合物を搅拌しながら35℃に24時間加熱し、次に溶液をエタノールに溶解し、シリカゲル(150g)上に注いだ。溶液を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解し、シリカゲルカラム(150g)を通過して沪過した。

次に粗液を蒸発させ、残渣を酢酸エチルで抽出した。この残渣を水(100ml)中の水酸化カリウム(62.5ミリモル)の溶液と共に溶解した。室温で一夜放置した後、混合物を木炭で処理し、そして戻過した。所望の生成物をpH値4.5まで酢酸の添加によつて、透明な溶液から沈殿させ、戻過によつて回収し、乾燥し、ジメチルホルムアミド(50ml)及びエタノール(100ml)から結晶させ、融点246~248℃を有する生成物29.6gを得た。

## 実施例 4

3-[[(3-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オクタノシン

B-メルカブト-グアノシン(5.6g、11.4ミリモル)を無水ビリジン(100ml)に加え、次に得られた溶液に1-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン(5.8g、17.1ミリモル)を加えた。反応混合物を搅拌しながら50℃に12時間加熱し、次に

エポキシ-プロパン(5.56g、18.5ミリモル)及び2,6-ルチジン(27.4ミリモル)を加え、反応混合物を還流温度に1時間加熱し、次に木炭で10分間処理した。戻過後、溶液を半分の容量に濃縮し、白色結晶を摩擦によつて沈殿させた。沈殿物を回収し、エタノールで洗浄し、真空下で乾燥し、融点188~190℃及びRf値0.53(アセトン/酢酸95/5);  $[\alpha]_D^{25} = -42.5^\circ$  (c=1、ジメチルホルムアミド)を有する表題化合物5.5gを得た。

## 実施例 5

3-[[(3-(4-カルボキシ)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オクタノシン

ビリジンを真空下で蒸発させ、油状残液をエタノール(約50ml)に溶解した。水(100ml)を加え、この混合物を酢酸エチル(5×50ml)で抽出した。水相から白色沈殿物(0.4g)が晶出し、母液から表題化合物を更に1.4g回収した。この2つの収穫物を合せ、水/エチルアルコール1/1の沸騰混合物(110ml)に溶解した。この溶液を木炭で10分間処理し、次に戻過した。かくして得られた透明な溶液を4日間放置し、晶出した沈殿物を戻過によつて回収し、水で洗浄し、乾燥し、次の特性を有する表題化合物(1.14g)を得た: 融点130~140℃;  $[\alpha]_D^{25} = -22.6^\circ$  (c=1、CH<sub>3</sub>OH中)。

## 実施例 6

3-[[(3-(4-カルボキシ)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オクタノシン

エタノール(185ml)中のB-メルカブト-アデノシン(5.48g、18.5ミリモル)の溶液に1-(4-カルボキシ)フェノキシ-2,5-

酸物を戻過によつて回収し、エーテルで洗浄し、乾燥し、沸騰エタノールに溶解し、シリカゲルの等量(質量による)に加え、そして粗縮乾燥させた。得られた粗液を酢酸エチル中で溶解したシリカゲル(120g)カラムに充填し、酢酸エチル/エタノール9/1混合物で展開した。目的生成物のみを含むフラクションを合流し、ジクロロメタン/エタノール9/1から結晶させ、表題化合物6.5gを得た。融点100~110℃。DSC  $[\alpha]_D^{25} = -48.25^\circ$  (c=1、CH<sub>3</sub>OH)。

## 実施例 7

3-[[(3-(4-クロロ)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オクタノシン

エタノール100ml(粗次B-メルカブト-アデノシン(6.0g、20ミリモル)、1-(4-クロロ)フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン(3.7g、20ミリモル)及び2,6-ルチジン(1.0滴)を加え、得られた反応混合物を還流温度に1時間加熱した。更に1-(4-クロロ)

フェノキシ-2,3-エポキシプロパン(1.74 g, 4ミリモル)を加え、混合物を更に1時間還流させた。得られた溶液を沪過し、室温に冷却し、室温で一夜放置した。沈殿物を沪過によつて回収し、少量のエタノールで洗浄し、乾燥し、融点162~164°C及び $[\alpha]_D^{20} = -48.25^\circ$ (c = 1, メタノール中)を有する表題化合物5.7 gを得た。

## 実施例 8

8-[[(3-(4-(2-メチルプロポキシカルボニル)フェノキシ)-2-ヒドロキシ)プロピル]オキシ]アノシン  
8-メルカプト-アノシン(3.55 g, 11.2ミリモル)、1-[4-(2-メチルプロポキシカルボニル)フェノキシ]-2,3-エポキシ-プロパン(3.56 g, 13.43ミリモル)、エタノール(60.0 ml)及び2,6-ルテジン(約7.0滴)の混合物を還流温度に90分間加熱した。次に熱溶液を沪過し、透明な溶液を静かに攪拌しながら室温に保持した。3時間後、生じた

沈殿物を沪過によつて回収し、エタノールに次いで少量のエチルエーテルで洗浄し、次に真空下で乾燥し、異性体比70/50(500 MHz NMRによつて測定)を有する融点166~168°C及び $[\alpha]_D^{20} = -29.4^\circ$ (c = 1, MeOH)に特徴づけられる表題化合物2.5 gを得た。

母液を少容量(約150 ml)に濃縮し、これにエチルエーテル(100.0 ml)を加えて沈殿を完了させた。沈殿物を沪過によつて回収し、エチルエーテルで洗浄し、乾燥し、融点161~164°Cを有する表題化合物2.5 gを得た。この生成物を無水エタノール(75.0 ml)に溶解し、得られた溶液にシリカゲル(50 g)を加えた。次に溶液を真空下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル中で調製したシリカゲル(300 g)カラムに加えた。110°Cで試験した際、单一スポットであるフラクションを合流し、少容量に濃縮した。生じた沈殿物を沪過し、酢酸エチルで洗浄し、真空下にて40°Cで乾燥し、異性体比50/70を有する融

点168~170°C及び $[\alpha]_D^{20} = -52.62^\circ$ (c = 1, MeOH)に特徴のある表題化合物1.6 gを得た。

$[\alpha]_D^{20} = -29.4^\circ$ を有する化合物(2.5 g)から出発し、更にエタノールから結晶させ、 $[\alpha]_D^{20} = -14.92^\circ$ (c = 1, MeOH)を有する化合物(1.2 g)が得られ、更にこの最後の化合物をエタノールから結晶させ、異性体比9.2/8(R/S)を有する $[\alpha]_D^{20} = -13.86^\circ$ (c = 1, MeOH)の化合物(0.8 g)が得られた。実施例22の調製に基いて、主要な異性体(9.2 g)はR配列であつた。

## 実施例 9

8-[[(3-(4-アミノカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ)プロピル]オキシ]アノシン  
8-メルカプト-アノシン(5.8 g, 19.57ミリモル)、1-(4-アミノカルボニル)フェノキシ-2,3-エポキシ-プロパン(5.2 g, 26.9ミリモル)、エタノール(20.0 ml)及び

2,6-ルテジン(2.0滴)の混合物を還流温度に1時間加熱し、次に冷却し、エチルエーテルを加えて沈殿を完了させた。沈殿物を沪過によつて回収し、エチルエーテルで洗浄し、シリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにより、順次酢酸エチル、酢酸エチル/エタノール9/1及び酢酸エチル/エタノール1/1で溶離して精製した。

单一スポットのフラクションを合流し、濃縮乾固させ、エタノールから結晶させ、真空下にて120°Cで1.5時間乾燥し、融点175~178°C及び $[\alpha]_D^{20} = -40.54^\circ$ (c = 1, MeOH)を有する表題化合物2.9 gを得た。

## 実施例 10

8-[[(3-(4-N,N-ジエチルアミノカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ)プロピル]オキシ]アノシン  
8-メルカプト-アノシン(5.5 g, 19.7ミリモル)、1-(4-N,N-ジエチルアミノカルボニル)フェノキシ-2,3-エポキシ-プロパン(4.0 g, 16ミリモル)、エタノール

(60 ml) 及び 2,6-ルチジン (10滴) の混合物を逐流温度に1時間加熱した。次に混合物を半分の容量に濃縮し、エチルエーテルを加えて沈殿を完了させた。沈殿物を伊過によつて回収し、エーテルで洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによつて、酢酸エチル/エタノール 9/1 混合物で溶離して精製した。所望の目的生成物のみを含むフラクションを合流し、濃縮乾固し、エタノール (50 ml) に採り入れ、エチルエーテル (500 ml) に滴下した。得られた沈殿物を回収し、エーテルで洗浄し、真空中で乾燥し、融点  $\approx 110^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{R}_{\text{f}} = 0.27810_2$  (酢酸エチル/エタノール 75/25)、 $[\alpha]_D^{20} = -39.93^{\circ}$  ( $\epsilon = 1, \text{M} = 0.1$ ) を有する表題化合物 3,25 g を得た。

## 実施例 1-1

8-[[3-(2-エトキシカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オキシアデノシン  
8-メルカブト-アデノシン (4.7 g, 13.7

ミリモル)、1-(2-エトキシカルボニル)フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン (4.5 g, 2.62 モル)、エタノール (80 ml) 及び 2,6-ルチジン (10滴) を含む反応混合物を逐流温度に1時間加熱し、次に半分の容量に濃縮し、10容量倍のエチルエーテル中に注いだ。沈殿物を回収し、風乾し、シリカゲルクロマトグラフィーによつて酢酸エチル/エタノール 9/1 混合物で溶離して精製した。単一スポットのフラクションを合流し、濃縮乾固させ、残渣をエタノールに採り入れ、エチルエーテルを加えて得られた沈殿物を伊過によつて回収し、真空中にて 40~50 °C で乾燥し、融点  $95 \sim 100^{\circ}\text{C}$  及び  $[\alpha]_D^{20} = -41.79^{\circ}$  ( $\epsilon = 1, \text{M} = 0.1$ ) を有する表題化合物 5.6 g を得た。

## 実施例 1-2

8-[[3-(3-エトキシカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オキシアデノシン  
1-(3-エトキシカルボニル)フェノキシ-

2,5-エポキシ-プロパン (10.6 g, 42.7 ミリモル) 及び 2,6-ルチジン (20滴) を無水エタノール (200 ml) 中の 8-メルカブト-アデノシン (12.8 g, 42.7 ミリモル) の懸濁液に加え、得られた混合物を逐流温度に80分間加熱した。更にエポキシド 1.0 g (4.5 ミリモル) を加え、反応混合物を更に15分間逐流させた。次に混合物を少容量に濃縮し、過剰量のエチルエーテル (500 ml) 中に注いだ。沈殿物を回収し、乾燥し、前記実施例に述べた如くしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによつて精製し、融点  $\approx 100^{\circ}\text{C}$  及び  $[\alpha]_D^{20} = -39.64^{\circ}$  ( $\epsilon = 1, \text{M} = 0.1$ ) を有する表題化合物 8.5 g を得た。

## 実施例 1-3

8-[[3-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オキシアデノシン  
反応を窒素雰囲気下で行つた。  
ジメチルホルムアミド (15 ml) 中の 3-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2-(2-

テトラヒドロピラニル)オキシ-プロパン (4.95 g, 1.53 ミリモル) の溶液を室温で無水ジメチルホルムアミド (55 ml) 中の油性 6.0%  $\text{NaH}$  (0.612 g, 1.53 ミリモル) の懸濁液に加えた。10分後、これに 8-プロモ- $\text{N}-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2',3'-\text{O}-\text{イソプロピリデン}-5'-\text{O}-\text{テトラヒドロピラニル}-\text{アデノシン} (7 g, 1.53 ミリモル) を加え、この反応混合物を1時間室温に保持し、次に 50 °C で2時間後、反応混合物を放冷し、次に水 (150 ml) 及び酢酸エチル (250 ml) 中の  $\text{Na}_2\text{PO}_4$  (10 g) の搅拌された溶液中に注いだ。2相を分離し、水相を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機相を水 (2 × 100 ml) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮乾固させた。残渣 (1.0 g) をシリカゲル (500 ml) 上で、溶離剤として酢酸エチル (1500 ml)、次にアセトン 10% を含む酢酸エチル (5 l) を用いて、フラッシュクロマトグラフィーによつて精製した。有用なフラクシ-$

ヨンを合致し、濃縮乾固させ、粘性油として、N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2', 3'-0-イソプロピリデン-5'-0-テトラヒドロピラニル-8-([3-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2-(テトラヒドロピラニル)オキシ]プロピル]オキシアデノシン 8'を得た。この生成物 5' (4.51ミリモル)をエタノール性 1N  $H_2SO_4$  (50mL)に溶解し、1時間後、水性 1N  $H_2SO_4$  (50mL)を加えた。HPLCで監視した反応は24時間で終了した。次にpH値を飽和  $KHCO_3$  溶液の添加によりつて中性にし、ほとんどのエタノールを真空中で除去し、混合物を酢酸エチル ( $500mL + 2 \times 150mL$ )で抽出した。有機相を  $Na_2SO_4$  上で乾燥し、濃縮乾固させた。アセトン (50mL)に溶解した残渣をシリカゲル (30g) 上に吸着させ、酢酸エチル/エタノール 9/1 中で調整したシリカゲル (100g) カラムに入れた。カラムを容量比 9/1 ~ 85/5 範囲における酢酸エチル/エタノール混合物で溶離し、5つのフラ

クションが得られ、このものは72~85%の範囲で表題化合物を含有していた。

9.5%エタノール (4.5mL) 中の上記粗製の生成物 6' の搅拌された溶液にシラン化されたシリカゲル RPB (2.5g) を加えた。溶液を搅拌しながら40°Cで除去し、得られた残渣を 0.005M リン酸塩緩衝剤 pH 値 7.4 / 9.5%エタノール 7/5 中で調整したシラン化されたシリカゲル RPB カラムに加え、大気圧を越えた圧力下で、0.005M リン酸塩緩衝剤 pH 値 7.4 / 9.5%エタノール 7/5 ( $2000mL$ )、次いで 0.005M リン酸塩緩衝剤 pH 値 7.4 / 9.5%エタノール 6.5/5.5 ( $5500mL$ ) で展開し、100mL フラクションを捕集した。

所収の生成物のみを含むフラクションを合致し、真空中にて40°Cで少容量に濃縮し、 $NaCl$  で塩析し、酢酸エチル ( $500mL + 5 \times 250mL$ ) で抽出した。有機抽出液を合致し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥し、濃縮乾固させ、白色固体として表題化合物が得られ、このものをエタノールから結晶さ

せた。収量 2.1g。融点 166~168°C。  
 $[\alpha]_D^{20} = -5672^\circ$  ( $c = 0.964$ 、エタノール)。UV<sub>MeOH</sub>:  $\lambda_{max}$  256 nm ( $\epsilon = 38445$ )。

## 実施例 14

8-([2-ヒドロキシ-3-(4-(3-ビリジル)メトキシカルボニル)フェノキシ-プロピル]オキシ)アデノシン

A) ニコチニルアルコール (24.2g, 22.2ミリモル)、ジメチルアミノビリジン (36.0g) 及びジシクロヘキシカルボンジイミド (4.6g, 22.3ミリモル) を無水ジメチルホルムアミド (4.5mL) 中の 1-(4-カルボキシ)フェノキシ-2, 3-エボキシ-プロパン (4.3g, 22.1ミリモル) の溶液に加えた。得られた反応混合物を一夜放置し、次に生じた懸濁液をエチルエーテル (200mL) に注ぎ、水 ( $4 \times 50mL$ ) で洗浄した。透明な溶液を蒸発させて油状生成物を得た。

B) 该生成物をエタノール (50mL) 中の 8-

メルカブト-アデノシン (3.5g, 4.17ミリモル) 及び 2, 6-ルテジン (5g) の懸濁液に加えた。懸濁液を温流温度に1時間加熱し、次に戸過し、戸液を少容量 (約 15mL) に濃縮し、エチルエーテル (200mL) 中に注いだ。生じた沈殿物を戸過によつて捕集し、真空中で乾燥し、少量のシリカゲルと共に溶解した。得られた混合物を酢酸エチル中で調整したシリカゲルカラムに加え、酢酸エチル/エタノール 9/1 混合物で展開した。得られた生成物を含むフラクションを合致し、少容量に濃縮した。これにエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を戸過によつて回収し、沸騰エタノール (200mL) に溶解した。この溶液を木炭で5分間処理し、次に戸過し、晶出した表題化合物を戸過によつて捕集し、真空中で乾燥し、融点 115~118°C;  $[\alpha]_D^{20} = -51.26^\circ$  ( $c = 0.5$ 、メタノール中) を有する白色結晶性生成物 2.7g を得た。

## 実施例 15

8 - [ [ 2 - ヒドロキシ - 3 - [ ( 4 - ドデシルオキシカルボニル ) フエノキシ ] プロピル ] テオ ] アデノシン

8 - メルカプト - アデノシン ( 4.9 g, 1.64 ミリモル )、1 - ( 4 - ドデシルオキシカルボニル ) フエノキシ - 2, 3 - エポキシ - プロパン ( 5.4 g, 1.49 ミリモル )、2, 6 - ルチジン ( 5 滴 ) 及び無水エタノール ( 100 ml ) の懸濁液を還流温度で 2, 3 時間加熱し、次に得られた溶液を搅拌しながら徐々に放冷した。生じた白色結晶性沈殿物を伊過によつて回収し、エタノール ( 約 25 ml ) で洗浄し、真空下で乾燥し、融点 163 ~ 165 °C :  $[\alpha]_D^{20} = -329.8$  ° (  $\epsilon = 1$  、ジメチルホルムアミド中 ) を有する表題化合物 6.2 g を得た。

## 実施例 16

8 - [ [ 2 - ヒドロキシ - 3 - [ ( 4 - ( 2 - アセチルアミノ ) エトキシカルボニル ) フエノキシ ] プロピル ] テオ ] アデノシン

無水エタノール ( 120 ml ) 中の 1 - ( 4 -

( 2 - アセチルアミノ ) エトキシカルボニル ) フエノキシ - 2, 3 - エポキシ - プロパン ( 5.5 g, 1.89 ミリモル )、8 - メルカプト - アデノシン ( 6.9 g, 2.3 ミリモル ) 及び 2, 6 - ルチジン ( 10 滴 ) の混合物を 1 時間還流させ、次にこのものを少容量 ( 約 50 ml ) に濃縮し、エチルエーテル ( 500 ml ) 中に注ぎ、かさばる沈殿物を生じ、このものを伊過によつて回収し、エチルエーテルで洗浄した。かくして得られた粗製の生成物を真空下で乾燥し、酢酸エチル / エタノール 7.5 / 2.5 中で調製したシリカゲル 6.0 カラム上でフラッシュクロマトグラフィーによつて、同一溶媒系で展開して精製し、250 - ml フラクションを捕集した。フラクション 14 ~ 20 を合流し、真空下で乾燥し、エタノールから結晶させ、融点 124 ~ 126 °C 及び  $[\alpha]_D^{20} = -445.7$  ° (  $\epsilon = 1$  、メタノール中 ) を有する表題化合物 4.2 g を得た。

## 実施例 17

8 - [ [ 2 - ヒドロキシ - 3 - [ ( 4 - エトキシカルボニル - 2, 6 - ジメトキシ ) フエノキシ ] プロピル ] テオ ] アデノシン

エタノール ( 150 ml ) 及び 2, 6 - ルチジン ( 1.5 滴 ) 中の 8 - メルカプト - アデノシン ( 9.0 g, 3.0 ミリモル ) 及び 1 - ( 4 - エトキシカルボニル - 2, 6 - ジメトキシ ) フエノキシ - 2, 3 - エポキシ - プロパン ( 1.186 g, 4.2 ミリモル ) の懸濁液を還流温度に 2 時間加熱し、室温に放冷し、少容量 ( 約 50 ml ) に濃縮し、搅拌されたエチルエーテル ( 500 ml ) 中に注いだ。生じた白色沈殿物を伊過によつて捕集し、エチルエーテルで洗浄し、風乾し、粗製の生成物 14.5 g を得た。該粗製の生成物のエタノール溶液をシリカゲル ( 22 g ) に加え、得られた懸濁液を濃縮乾固させた。残渣を酢酸エチル / エタノール 9 / 1 ( 1000 ml ) 及び酢酸エチル / エタノール 8 / 2 ( 2500 ml ) 中で調製したシリカゲルカラム ( 200 g ) に加えた。所望の生成物のみを含有するフラクションを抽出して合流し、

濃縮乾固させた。残渣をエタノール ( 28 ml ) に溶解し、エチルエーテル ( 500 ml ) 中に注いだ。白色沈殿物を生じ、このものを伊過によつて回収し、エーテル ( 100 ml ) で洗浄し、真空下にて 40 °C で乾燥し、融点 102 ~ 104 °C 及び  $[\alpha]_D^{20} = -492.6$  ° (  $\epsilon = 0.5$  、メタノール中 ) を有する表題化合物 5.5 g を得た。

## 実施例 18

8 - [ [ 2 - ヒドロキシ - 3 - [ ( 4 - エトキシカルボニル ) フエノキシ ] プロピル ] テオ ] イノシン

水 ( 50 ml ) 中の亜硝酸ナトリウム ( 2.4 g, 0.347 モル ) の溶液を、温度を 0 °C 乃至 10 °C 間に保持しながら、酢酸 ( 100 ml ) 及び水 ( 200 ml ) 中の 8 - [ [ 3 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] テオ ] アデノシン ( 1.0 g, 1.92 ミリモル ) の溶液に加えた。1 時間後、反応混合物を放置して室温に加温し、中性反応を呈するまで重炭酸ナトリウムを加えた。得られた生成物を酢酸エ

チル／ $\alpha$ -ブタノール7／3混合物(100mL)で抽出した。有機抽出液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濃縮乾固させた。得られた残渣をシリカゲル上でフラクションクロマトグラフィーによつて、まず酢酸エチル／エタノール9／1で、次に酢酸エチル／エタノール8.5／1.5で溶離して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合流し、濃縮乾固させ、粗製の生成物として表題化合物52を得了た。この残渣を塩化メチレン／ $\alpha$ -ブタノール7／3混合物(100mL)に溶解し、氷冷した5%アソニニア水で抽出した。次に水相を10% $\text{H}_2\text{SO}_4$ の添加によつてpH値6にし、酢酸エチル／ $\alpha$ -ブタノール7／3(70mL)で抽出した。有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濃縮乾固させ、残渣が得られ、このものを熱インプロパンールから、エチルエーテルを徐々に添加して結晶させ、表題化合物53を得た。 $[\alpha]_D^{20} = -3517^\circ$  ( $c = 1.01$ 、メタノール中)； $\text{UV}_{\text{MeOH}} \lambda_{\text{max}} 258 \text{ nm} (\epsilon 51227)$ 。

## 実施例 19

8-[[(2-ヒドロキシ-3-[(4-エトキシカルボニル)エノキシ]プロピル]オキシ]アデノシン  
エタノール(150mL)中の1-[2-(5-エトキシカルボニル)エノキシ]-2,5-エボキシ-プロパン(5.2g、2.3ミリモル)及び8-メルカプト-アデノシン(4.9g、2.3ミリモル)の混合物を還流温度に45分間加熱し、次に室温に冷却し、少容量に濃縮した。これにエチルエーテルを加え、沈殿した固体分を伊達によつて回収し、エチルエーテルで洗浄し、そして風乾した。かくして得られた粗製の生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル／エタノール7.5／2.5で溶離して精製し、エチルエーテルの添加によつてエタノールから結晶させた。収量5.0g。 $[\alpha]_D^{20} = -8436^\circ$  ( $c = 1$ 、メタノール中)。 $\text{UV}_{\text{MeOH}} \lambda_{\text{max}} 267 \text{ nm} (\epsilon 32511)$ 。

## 実施例 20

8-[[(2-ヒドロキシ-3-[(4-エトキシカルボニル)エノキシ]プロピル]オキシ]アデノシン2',3',5'-トリアセテート  
実質的に実施例1と同様の方法に従い、但し、8-メルカプト-アデノシン2',3',5'-トリアセテートから出発して、表題化合物を製造した。融点66~70°C： $[\alpha]_D^{20} = -7.94^\circ$  ( $c = 1$ 、メタノール中)。 $\text{UV}_{\text{MeOH}} \lambda_{\text{max}} 272 \text{ nm} (\epsilon 26144)$  及び272.8 nm ( $\epsilon 28989$ )。

## 実施例 21

8-[[(2-ヒドロキシ-3-[(4-エトキシカルボニル)エノキシ]プロピル]オキシ]アデノシン5'-(3',4',5'-トリメトキシ)ベンゾエート

無水エタノール(20mL)中の8-メルカプト-2',3'-O-イソプロピリデン-アデノシン5'-(3',4',5'-トリメトキシ)ベンゾエート(1g、1.9ミリモル)、1-(4-エトキシカルボニル)エノキシ-2',3'-エボキシ-

プロパン(0.5g、2.2ミリモル)及び2',6-ルテイン(5滴)の溶液を70分間避光させた。次に混合物を濃縮乾固させ、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによつて、塩化メチレン及び97/3までのエタノールの増加する百分率をもつて酢酸エチル／エタノール混合物で溶離して精製し、8-[[(4-エトキシカルボニル)エノキシ]プロピル]オキシ)-2',3'-O-イソプロピリデン-アデノシン5'-(3',4',5'-トリメトキシ)ベンゾエート1.1gを得た。

エタノール性1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (100mL)中の上記の中間生成物(1.0g)の混合物を48時間室温で搅拌し、 $\text{NaHCO}_3$ で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濃縮乾固させて残渣が得られ、このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによつて、酢酸エチルで溶離して精製し、次にエチルエーテルの添加によつて、エタノールから結晶させた。収量5.7g。 $[\alpha]_D^{20} = -22444^\circ$  ( $c = 1.09$ 、メタノ-

ル中)。元素分析: C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>O<sub>12</sub>N<sub>5</sub>S に対する  
計算値: C 53.7%; H 5.21%; N 9.78%;  
実測値: C 53.06%; H 5.29%; N 9.77%。

## 実施例 22

8 - { [ [ 2 - ( 2 - 6 ) - ヒドロキシ - 5 - ( 4 - イ  
ソアツルオキシカルボニル ) フエノキシ ] プロ  
ピル ] チオ } アデノシン

エタノール (100 ml) 中の 8 - メルカブト -  
アデノシン (5.54 g, 1.85 ミリモル)、1 -  
(4 - イソアツルオキシカルボニル) フエノキシ  
- 2, 5 - (2R) - エボキシ - プロパン  
(5.54 g, 2.177 ミリモル) 及び 2, 6 - ル  
チジン (1.0 g) の混合物を搅拌しながら還流温  
度に 90 分間加熱した。この反応混合物に更にエ  
ボキシド 35.0 ml (1.4 ミリモル) を加え、還流  
を更に 45 分間続けた。次に混合物を戻過し、一  
夜放置した。生じた沈殿物を戻過により回収し、  
温エタノールに採り入れた。得られた溶液にシリ  
カゲル (15 g) を加え、この懸濁液を真空下で  
蒸発させ、残渣を酢酸エチル中で洗浄したシリカ

ゲルカラムに加え、やや荷重以上の圧力を加えて、  
酢酸エチル / エタノール 1 / 1 混合物で展開させ  
た。反応生成物のみを含むフラクションを合流し、  
蒸発させて少容量にした。エチルエーテルを加え、  
得られた沈殿物を戻過により回収し、エチルエ  
ーテルで洗浄し、溶媒エタノール (100 ml) に  
溶解した。この溶液を戻過し、静かに搅拌しなが  
ら直面に冷却した。沈殿物を分離し、エタノール  
(50 ml) で洗浄し、真空中にて 50 °C で乾燥し、  
実験化合物 4.2 g を得た。融点 16.6 ~ 16.8 °C  
; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -76.05 (c = 1, メタノ  
ル)。

一般的記述の部分及び上記の実施例類に述べた  
方法に実質的に従い、次の化合物を製造した:

8 - { [ [ 5 - ( 4 - メトキシカルボニル ) フ  
エノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } ア  
デノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ )  
カルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プ  
ロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - イソプロボキシカルボ  
ニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ]  
チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - ( 2 - ニトキシエトキシ )  
カルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プ  
ロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - ヘキシルオキシカルボニ  
ル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チ  
オ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - ヘプチルオキシカルボニ  
ル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チ  
オ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - ベンジルオキシカルボニ  
ル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チ  
オ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - ( 2, 3 - ジヒドロキシ  
プロボキシ ) カルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒド  
ロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - ( 2 - N, N - ジメチル  
アミノエトキシ ) カルボニル ) フエノキシ - 2 -

ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル - 2  
- メトキシ ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プ  
ロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル - 2  
- ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル - 3  
- メトキシ ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プ  
ロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル - 2  
- ヒドロキシ ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プ  
ロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル - 3  
- ヒドロキシ ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プ  
ロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 2 - クロロ - 4 - エトキシカ  
ルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピ  
ル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 3 - クロロ - 4 - エトキシカ  
ルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピ

ル] チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 4 - エト  
 キシカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ]  
 プロピル ] チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 5 , 5 - クロロ - 4 - エトキ  
 シカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プ  
 ロピル ] チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 2 - アミノ - 4 - エトキシカ  
 ルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピ  
 ル ] チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 5 - アミノ - 4 - エトキシカ  
 ルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピ  
 ル ] チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 2 , 6 - ジアミノ - 4 - エト  
 キシカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ]  
 プロピル ] チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 5 , 5 - ジアミノ - 4 - エト  
 キシカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ]  
 プロピル ] チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 2 - N , N - ジメチルアミノ  
 エノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ] ア  
 テノシン 5' - ベンゾエート、  
 8 - { [ [ 3 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フ  
 エノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ] ア  
 テノシン 5' - イソブチレート、  
 8 - { [ [ 3 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フ  
 エノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ] ア  
 テノシン 5' - ニコチネート、  
 8 - { [ [ 3 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フ  
 エノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ] ア  
 テノシン 5' - ホスホエート、  
 8 - { [ [ 3 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フ  
 エノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ] ア  
 テノシン 5' - カルバメート、  
 8 - { [ [ 3 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フ  
 エノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ] ア  
 テノシン 2' , 3' , 5' - トリカルバメート、  
 8 - { [ [ 3 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フ  
 エノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ] ア  
 テノシン 2' , 3' , 5' - トリイソブチレート、  
 8 - { [ [ 3 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フ  
 エノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ] ア  
 テノシン 2' , 3' - ニコチネート 2' , 3' - ジアセ  
 テート、  
 8 - { [ [ 3 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フ  
 エノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ] ア  
 テノシン 2' , 3' - ジカルバメート、  
 8 - { [ [ 3 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フ  
 エノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ] ア  
 テノシン 2' , 3' - ジイソブチレート、  
 6 - アミノ - 8 - { [ [ 3 - ( 4 - メトキシカ  
 ルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピ  
 ル ] チオ] アリン、  
 6 - アミノ - 8 - { [ [ 3 - ( 4 - イソブロボ  
 キシカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ]  
 プロピル ] チオ] アリン、  
 6 - アミノ - 8 - { [ [ 3 - ( 5 - ピリジルオ

- 4 - エトキシカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒ  
 ドロキシ ] プロピル ] チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 5 - N , N - ジエチルアミノ  
 - 4 - エトキシカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒ  
 ドロキシ ] プロピル ] チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 5 - ピリジルオキシ ) - 2 -  
 ヒドロキシ ] プロピル ] チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 2 - エトキシカルボニル - 3  
 - ピリジルオキシ ) - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ]  
 チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 5 - ニトロ - 4 - エトキシカ  
 ルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピ  
 ル ] チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 3 - ニトロ - 4 - エトキシカ  
 ルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピ  
 ル ] チオ] アテノシン、  
 8 - { [ [ 3 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フ  
 エノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ] ア  
 テノシン 5' - アセテート、

キシ) - 2 - ヒドロキシ] プロピル] オキシ) プリ  
ン、

B) - [ [ 3 - ( 4 - イソプロポキシカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ] プロピル] オキシ] アデノシン、

C) - アミノ - 8 - [ [ 3 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ] プロピル] オキシ] プリン、

D) - アミノ - 8 - [ [ 3 - ( 4 - メトキシカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ] プロピル] オキシ] プリン、

E) - [ [ 3 - ( 4 - メトキシカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ] プロピル] オキシ] アデノシン、

F) - [ [ 3 - ( 3 - ピリジルオキシ) - 2 - ヒドロキシ] プロピル] オキシ] アデノシン。

#### 出発物質の製造

A) 1 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フエノキ  
シ - プロパン

メチルエチルケトン ( 750 ml ) 中の 4 - ヒド

ロキシ安息香酸エチルエステル ( 58.2 g, 0.35 モル ) 、エピクロロヒドリン ( 72.59 g, 0.78 モル ) 及び真空中にて 120°C で乾燥し細かく粉砕した炭酸カリウム ( 0.55 モル ) の混合物を搅拌しながら逐流温度に 9 時間加熱した。この懸濁液をエチルエーテル ( 2000 ml ) 及び水 ( 150 ml ) に採り入れ、2 相を分離し、有機相を水 ( 2 × 100 ml ) で洗浄し、乾燥し、そして濃縮乾固させた。得られた油を塩化メチレンに溶解し、シリカゲル ( 500 g ) 上で沪過し、融点 54 - 55°C ( エチルエーテルから結晶 ) を有する所望の化合物 6.2 g を得た。

B) 1 - ( 4 - カルボキシ ) フエノキシ - 2 , 3 - エポキシ - プロパン

1N NaOH ( 500 ml, 50 ミリモル ) をジオキサン ( 1000 ml ) 中の 1 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フエノキシ - 2 , 3 - エポキシ - プロパン ( 12.35 g, 5.55 ミリモル ) の溶液に加え、反応混合物を室温で 5 日間放置した。ジオキサンを真空中でほとんど蒸発させ、次に混

合物をエチルエーテル ( 2 × 50 ml ) で抽出した。水相を一塩基性リン酸ナトリウムで pH 値 4.5 にし、酢酸エチル ( 3 × 500 ml ) で抽出した。有機抽出液を Na2SO4 上で乾燥し、酢酸エチルを真空中で蒸発させ、残渣をエタノール / ヘキサンから結晶させ、融点 166 ~ 168°C を有する表題化合物 5.6 g を得た。

C) 1 - [ ( 4 - ( 2 - メチルプロポキシカルボニル ) フエノキシ ] - 2 , 3 - エポキシ - プロパン

あらかじめ 120°C で 2 日間乾燥し細かく粉砕した炭酸カリウム ( 11.625 g, 0.84 モル ) 及びエピクロロヒドリン ( 8.58 g, 0.93 モル ) をメチルエチルケトン ( 750 ml ) 中の 4 - ヒドロキシ安息香酸 2 - メチルプロピルエステル ( 9.0 g, 0.463 モル ) の溶液に加え、この反応混合物を逐流温度に約 10 時間加熱した。次にエチルエーテル等容量及び水 200 ml を加え、2 相を分離した。有機相を乾燥し、蒸発させて残り油が得られ、このものを 155°C で真空蒸留 ( 1

~ 8 g ) によつて精製し、表題化合物 0.7 g を得た。

D) 1 - [ ( 4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル ) フエノキシ ] - 2 , 3 - エポキシ - プロパン

エピクロロヒドリン ( 21.5 g, 2.52 ミリモル ) を 1M KOH ( 19 ml, 19 ミリモル ) 中の N , N - ジエチル 4 - ヒドロキシ - ベンズアミド ( 5.0 g, 1.55 ミリモル ) の溶液に加え、得られた混合物を室温で 4 ~ 8 時間搅拌した。次に反応混合物をクロロホルム ( 2 × 50 ml ) で抽出し、有機相を水で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固させて油状生成物が得られ、このものをクロロホルム ( 1.0 ml ) に溶解し、得られた溶液をクロロホルム中のシリカゲル ( 50 g ) 上で沪過し、同一溶媒で培養して精製し、油状生成物として表題化合物 2 g を得た。

E) 1 - ( 2 - エトキシカルボニル ) フエノキ

シ - 2 , 3 - エポキシ - プロパン

この生成物を実質的に上記 A ) と同一方法に從

い、但し、2-ヒドロキシ-安息香酸エチルエステルから出発して製造した。クロマトグラフィーによつて精製した油状生成物。

F) 1-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン

表題化合物を上記A)に述べた方法に従い、他し、3-ヒドロキシ-安息香酸エチルエステルから出発して製造した。沸点155~157°C/0.7mmHgを有する油状生成物。

G) 1-(4-クロロフェノキシ)-2,5-エポキシ-プロパン

この生成物を上記D)に述べた方法に従い、但し、4-クロロフェノールから出発して製造した。沸点95~100°C/1mmHgを有する油状生成物。

H) 1-フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン

表題化合物を上記D)に述べた方法に従い、但し、フェノールから出発して製造した。

I) 1-(4-アミノカルボニル)フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン

表題化合物を実質的に上記D)と同一方法に従い、但し、4-ヒドロキシベンズアミドから出発して製造した。融点138~140°C。

J) 5-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2-(2-テトラヒドロピラニル)オキシ-プロパン

I) 4-ヒドロキシ-安息香酸エチルエステル(2.5g, 0.015モル)、ベンジル2,5-エポキシ-プロピルエーテル(1.64g, 0.1モル)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0g, 0.072モル)及びメチルエチルケトン(100ml)のはくしく搅拌された溶液を還流温度に5時間加熱した。次に反応混合物を冷却し、沪過し、真空下で濾液乾固させた。残渣をエチルエーテル(250ml)に振り入れ、水(100ml)、10%Na<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(200ml)、5%Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>及び水で洗浄した。次にエーテル溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で濾液乾固させ、

深い無色の油として、1-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-5-[ (4-エトキシカルボニル)フェノキシ]プロパン22gを得た。

II) かくして得られた生成物(0.0665モル)を室温で塩化メチレン(270ml)中のジヒドロピラニン(6.47g, 0.1モル)及びビリジニウムp-トルエンスルホネート(1.8g, 0.007モル)の搅拌された混合物に加えた。この反応混合物を16時間放置し、次に飽和重炭酸ナトリウム溶液(100ml)及び水(50ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾液乾固させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによつて、酢酸エチル/ヘキサン2/8で溶離して精製した。無色の深い油として、1-ベンジルオキシ-2-(2-テトラヒドロピラニル)オキシ-3-[ (4-エトキシカルボニル)フェノキシ]プロパン(2.5g)が得られた。

III) この生成物9g(2.67ミリモル)を無水エタノール(150ml)及びシクロヘキセン

(70ml)中の炭素に担持させた20%水素化パラジウム(1g)の混合物に加え、この混合物を還流温度に1時間加熱した。次に触媒を沪別し、この溶液を真空下で濾液乾固させた。残渣(7.6g)をシリカゲル(100g)上で、酢酸エチル/ヘキサン2/8(750ml)、次に酢酸エチル/ヘキサン5/7混合物(1000ml)で溶離しながらクロマトグラフィーにかけた。かくして、所望の生成物4.55gが得られた。

K) 1-(4-ドデシルオキシカルボニル)フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン  
ドデシルアルコール(18.6g, 0.1モル)及び濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(2ml)をトルエン(100ml)中の4-ヒドロキシ-安息香酸(14.6g, 0.12モル)の懸濁液に加え、この反応混合物を6時間還流させた。室温に冷却後、懸濁液をエチルエーテル(2倍容量)で希釈し、水(2×100ml)で洗浄し、漏洗させて油状残渣が得られ、このものをエチルエーテル(200ml)に振り入れ、其

空下にてセライト上で沪過した。この透明な溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濃縮し、油状残渣(約25%)を得た。この生成物をメチルエチルケトン(250ml)中のエピクロロヒドリン(18g、0.2モル)及び $\text{K}_2\text{CO}_3$ (25g)と混合し、得られた混合物を5時間還流させ、次に一夜放置し、エチルエーテル(250ml)で希釈し、水(2×100ml)で洗浄した。エチルエーテル溶液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、真空下で濃縮して油状残渣が得られ、このものを塩化メチレン中で調製したシリカゲルカラムに加え、同一溶媒で展開した。所望の生成物を含むフラクションを合致し、粗製の生成物19%が得られ、このものをエチルエーテル/ヘキサン40/60中で調製したシリカゲル60カラム上でフランシユクロマトグラフィーにより、同一溶媒混合物で展開して精製し、200-mlフラクションを捕集した。フラクション5~5を合流し、濃縮乾固させ、純粋な生成物として表題化合物15%を得た。

L) 1-(4-(2-アセチルアミノ)エトキシカルボニル)フェノキシ-2,3-エポキシ-プロパン  
2-アセチルアミノ-エタノール(14.5g、14.0ミリモル)を無水ジメチルホルムアミド(45ml)及び塩化メチレン(350ml)中の(4-カルボキシ)フェノキシ-2,3-エポキシ-プロパン(9.7g、4.95ミリモル)の搅拌された溶液に加え、搅拌を2時間続けた。次いでこれに4-ジメチルアミノ-ピリジン(0.5g)及びジシクロヘキシルカルボジイミド(19.4g、9.4ミリモル)を加え、生じた混合物を2時間搅拌し、次に一夜放置した。不溶性物質を沪別した後、透明な溶液を、キシレンとの共沸蒸留によつて、ジメチルホルムアミドの部分を蒸発させて少容量に濃縮し、酢酸エチル中で調製したシリカゲル60カラム上でフランシユクロマトグラフィーによつて、同一溶媒で展開させて精製し、250-mlフラクションを捕集した。フラクション10~15を合致し、濃縮乾固させ、表題化合物5.4

を得た。

M) 1-(4-エトキシカルボニル-2,6-ジメトキシ)フェノキシ-2,3-エポキシ-プロパン  
4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシ-安息香酸(4.0g、20.18ミリモル)、液 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (7ml)及びエタノール(200ml)の混合物を9時間還流させ、次に少容量に濃縮し、残渣を酢酸エチルに採り入れた。酢酸エチル溶液を注意して水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、蒸発させ、油状残渣を得た。エタノール(100ml)中のナトリウム(1.6g、6.9ミリモル)をエタノールに溶解した上記の油状残渣15g(約6.9ミリモル)に加えた。次にトルエンを加え、共沸混合物エタノール/トルエンを蒸留によつて除去し、トルエン中のナトリウム(4-エトキシカルボニル-2,6-ジメトキシ)フェノキシドの混じた懸濁液を得た。これにエピクロロヒドリン(150ml)を加え、この反応混合物を2、3時間還流させた。次にエピクロロヒドリン(約50ml)及びトルエ

ン(約100ml)を共沸混合物として留去し、ジメチルホルムアミド(100ml)を加えた。還流温度に1時間加熱した後、反応混合物を低温に冷却し、エチルエーテル(100ml)で希釈し、水で洗浄し、蒸発させて油状残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、順次、酢酸エチル/塩化メチレン1/9(1000ml)、酢酸エチル/塩化メチレン2/8(500ml)、酢酸エチル(1000ml)で溶解して精製した。所望の化合物のみを含むフラクションを合流し、濃縮させて無色の油状残渣が得られ、このものは放置した際に固化した。収量14.5%。

N) 1-[2-(5-エトキシカルボニル)ピリジルオキシ]-2,3-エポキシ-プロパン

無水ジメチルホルムアミド(40ml)中の5-クロロ-ニコテン酸エチルエステル(3.08g、1.66ミリモル)及びクリシドール(1.26g、1.7ミリモル)の溶液を、0~5°Cの温度を保持しながら、無水ジメチルホルムアミド中の6.0%

$\text{NaBH}_4$  (0.68 g, 1.7ミリモル) の懸濁液に滴下した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、次に水 (100 ml) 中に注ぎ、エチルエーテル (2 × 100 ml) で抽出した。合流した有機抽出液を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、真空下で蒸発させて油状残渣が得られ、このものは放置した際に固化した。

また出発 5-クロロ-ニコチン酸エチルエステルは普通の方法で従つて、5-ヒドロキシ-ニコチン酸エチルエステルから、 $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$  との反応を介して得られた。

Q) 1-(4-イソブチルオキシカルボニル) フエノキシ-2,3-(2R)-エポキシ-ブロバン

4-ヒドロキシ-安息香酸 (5.6 g, 19.56 ミリモル) を、0~5°Cの温度を保持しながら、無水ジメチルホルムアミド (500 ml) 中で油中の6.0 g  $\text{NaBH}_4$  (2.1 g, 17.75ミリモル) の溶解された懸濁液に徐々に加えた。攪拌を20分間続け、次いでこれに、無水ジメチルホルムアミド (100 ml) 中の2,2-ジメチル-1,3-

ジオキサン-4R-イソタノール-ト-ルエンスルホネート (4.6 g, 16.46ミリモル) の溶液を10分以内に加えた。反応混合物を150°Cに1時間加熱し、次に室温に冷却し、酢酸 (700 ml) に注いだ。水相をエチルエーテル (2 × 500 ml) で抽出し、有機抽出液を合流し、過剰量の4-ヒドロキシ-安息香酸イソブチルエステルが除去されるまで1N  $\text{NaOH}$  で、次に中性反応を呈するまで水で洗浄した。エーテル相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥した後、溶媒を留去して油状残渣が残り、このものは放置した際に固化した。収量4.7 g;  $[\alpha]_D^{20} = +64.7^\circ$  ( $c = 1$ 、メタノール中)。

この生成物 2.0 g を酢酸 (15 ml) に溶解し、得られた溶液に  $\text{CH}_3\text{COOH}$  中の  $\text{HBr}$  (4.0% 溶液 ( $d = 1.46$ ) 15.9 ml、 $\text{HBr}$  100ミリモル) を加えた。90分後、反応混合物を、 $\text{NaHCO}_3$  (70 g、約850ミリモル) を含む水 (500 ml) 及びエチルエーテル (400 ml) 中に注いだ。有機相を分離し、水で洗浄し、

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濾絨乾燥させた。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチルで溶離して精製した(収量 1.08 g)。この生成物をイソブチノールに溶解し、得られた溶液をイソブチノール (110 ml) 中のナトリウム (0.7 g, 3.04ミリモル) の溶液に徐々に滴下した。50分後、生じた懸濁液をトルエン (200 ml) 中に注ぎ、10%水性  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (100 ml)、次に水 (2 × 50 ml) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、真空下で蒸発・乾燥させた。粗製の残渣を塩化メチレンに溶解し、塩化メチレン中で調製したシリカゲルカラムに加え、同一溶媒 (1000 ml) で展開した。所望のエポキシドのみを含むフラクションを合流し、濾絨乾燥させ、 $[\alpha]_D^{20} = -9.45^\circ$  ( $c = 1$ 、メタノール中) を有する油状生成物として表題化合物 6.2 g を得た。

P) 8-メルカブトアデノシン: 8-メルカブトアデニン; 及び 8-メルカブトグアノシン

これらの公知の生成物は、その合成に対する文献において公知の方法に従つて製造した。

Q) 8-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2',3'-O-イソプロピリデン-5'-O-テトラヒドロピラニル-アデノシン

.) ジヒドロビラン (3.4.6 g, 0.41モル) を酢酸エチル (1 l) 中の2',3'-O-イソプロピリデン-8-ブロモアデノシン (7.9 g, 0.204モル) 及び無水ト-ルエンスルホン酸 (トルエンから共沸蒸留を介して、一水和物 5.5 g (0.197モル) から得られたもの) の懸濁液に加えた。室温で90分後、混合物を水 (600 ml) 中の炭酸ナトリウム (60 g) の溶液中に注ぎ、2相を分離した。水相を酢酸エチル (200 ml) で抽出し、有機抽出液を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、200 ml に濃縮した。エチルエーテルを加え、一夜冷蔵した後、沈殿物 (4.4 g) を沪過によつて回収した。母液を濃縮乾燥させ、

得られた残渣をシリカゲル(70%)上でフラクションクロマトグラフィーにより、酢酸エチル/ヘキサン(1/1)で溶離して精製した。かくして、更に2',5'-O-イソブロピリデン-5'-O-アラビドロビラニル-8-プロモ-アデノシン5'ヌクレオチドが得られた(融点170~80°C。全体の収率8.6%)。

II) N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(224g、0.18モル)を無水ジメチルホルムアミド中の上記生成物(24g、5.1ミリモル)の懸濁液に加え、この混合物を18時間攪拌した。次にジメチルホルムアミドを真空下( $T < 40^{\circ}\text{C}$ )で蒸発させ、残渣をトルエン(100mL×2)に2回採り入れた。生じた油をヘキサン(250mL)に採り入れ、攪拌しながら30分間碎解した。伊退し、伊波を濾絞乾固させた際、融点118~121°Cを有する表題化合物(23.7g)が得られた。

R) 8-メルカブト-アデノシン2',5',

$\text{K}_2\text{CO}_3$ (9g、6.57ミリモル)の溶液中に注いだ。pH値を $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ の添加によって6に調節し、混合物を伊退し、過剰量のアセトンを蒸発させた。次に水溶液を酢酸エチル(5×200mL)で抽出し、有機抽出液を合致し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、少容量に濃縮した。冷却した際、8-メルカブト-2',5'-O-イソブロピリデン-アデノシン(4.5g)が晶出した。上記生成物5g(8.84ミリモル)を塩化メチレン(50mL)及び新しく蒸留したピリシン(10mL)の混合物中に懸濁させた。得られた懸濁液に4-ジメチルアミノピリシン(1.0mL)を加え、次に0°C乃至10°C間の温度に保持しながら、これに塩化メチレン(10mL)中の3,4,5-トリメトキシ-ベンゾルクロライド(223g、2.7ミリモル)の溶液を加えた。反応混合物を室温で一夜放置し、次にメタノール(10mL)を加えた。室温で30分後、反応混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウムで中和し、水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾絞乾固させた。残渣をト

ルエンから結晶させ、表題化合物2.5gを得た。

予期した如く、本発明の化合物は抗過脂防血症活性を有している。更に詳細には、本発明の化合物は、多少目立つてHDL(高密度脂防蛋白質)に影響を及ぼすことなく、または増加もさせずに、VLDL(極く低密度脂防蛋白質)及びLDL(低密度脂防蛋白質)の血漿濃度を減少させる際に活性であることを示した。

過脂防蛋白質症(Hyperlipoproteinemia)は臨床的現われとして、病因、予後及び治療に対する反応とは異なる病気の異種群の徵候である。公知の如く、異なるタイプの過脂防蛋白質症は血漿において循環する異なるタイプの脂防蛋白質に左右され、この脂防蛋白質は、遊離脂肪酸を除いて、全ての脂質(特に、リン脂質及び脂肪酸エステルの少量を有するコレステロール及びトリグリセリド)が組成、大きさ及び密度の異なる蛋白質と錯体を形成し、血液脂防蛋白質として、血漿において循環する。

しかしながら、最も常習的な過脂防蛋白質症は

### 5'-トリアセテート

無水酢酸(1.14mL、約1.20ミリモル)をピリシン(6.0mL)中の8-メルカブト-アデノシン(6g、2.0ミリモル)の溶液に加え、生じた混合物を室温で16時間攪拌した。これにメタノール(50mL)を加え、この混合物を蒸発乾固させた。油状の残渣を濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ (5mL)/水(100mL)に採り入れ、エチルエーテル(100mL)で洗浄した。pH値を4にし、水相を酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合流した酢酸エチル抽出液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾絞乾固させ、表題化合物4.5gを得た。

### 8-メルカブト-2',5'-O-イソブロピリデン-アデノシン5'- (3,4,5-トリメトキシ)ベンゾエート

無水p-トルエンスルホン酸(6.57ミリモル)をアセトン(125mL)中の8-メルカブト-アデノシン(5g、1.65ミリモル)の溶解された懸濁液に加え、混合物を室温で2-1/2時間攪拌した。次にこの懸濁液を水(50mL)中の

低密度脂肪蛋白質（VLDL 及び LDL）の濃度增加によつて特徴づけられることが知られてゐる。

更に、一方では、血漿中のコレステロール濃度（これは血漿中の全コレステロールの60～75%がこの脂肪蛋白質と共に通常移動するために、血漿中のLDL濃度と極めて相互に関連する）及び冠状心臓疾患の発生率の組合せに対する意味不明な証拠があり【サークュレーション（Circulation）、58、3～19頁（1978）】、他方では、HDLの血漿濃度及び冠状心臓疾患の危険率間の否定的相互関係が示されている【アム・ジエイ・メド（Am. J. Med.）、62、704～714頁（1977）】。

従つて、本発明の化合物の如く、HDLの濃度に影響を及ぼすことなく、またはこれを増加させずに、VLDL及びLDLの濃度を低下させる抗過脂肪蛋白質抗体 (antihyperlipoproteinemic agent) は過脂肪血症の治療において更に進歩を示すことが明白である。

然に、本発明の化合物の抗過脂防血症活性を、

ド増加、ペースラインよりも約8~10倍の総コレステロール増加を示し、一方、HDLに結合したコレステロールは正常値の1/3に減少したことを示した。

本説明の化合物の経口的抗過脂防血症活性を評価するために、8日目から開始して12日目まで合計5回の投与を統けて薬理学的処置を行つた。第4回目を投与して2時間後、動物からの少量の血液試料を分析し、トリグリセリド類を測定した。次にあらかじめ24時間断食させた動物を、第5回目を投与して2時間後に殺したてこの時点で、血液抽出に加えて、肝臓を、可能なエバトメガリ一(*epatomegaly*)の予備的指標として、そしてさらに可能な分析のために抽出し、その重量を測定した。トリグリセリド類を測定するため、並びに総コレステロールを測定するため、市販の研究診断試験を用いた。コレステロールと結合したHDLを測定するために、脂肪蛋白質の分別沈殿を堿化マグネシウム溶液及びリンタンクステン酸によつて行つた。

部屋の光緒を12時間周期で操作して、周囲温度21±1°C及び相対湿度60%で一匹づつ飼育した実験開始時体重約150gの雄C. D. ラット[チャーチルズ・リバーフ (Charles River)]を用いて、ラットにおいて試験した。

動物を次の組成を有する飼育マス・ダイエット  
(Matt diet) [シルトリ・スイ・アール  
(Sister C. R.) 等、アテロスclerosis)、50、45~46頁  
(1978)]を任意に供給することによつて、  
過脂肪血症にした：

水素添加したやし油	24%
コレステロール	1%
コール炭	1%
カゼイン及びビタミン類	20%
鉱物塩	4%
トウモロコシ油	1%
スクロース	42%

実験期間を 12 日間に定め、その後、対照動物はベースラインよりも約 3~4 倍のトリクリセリ

本発明の或る代表的な化合物に対して次の第1表に示した結果は、水性0.5%カルボキシメチルセルロースを5mg/40p.c./ダイエットの投薬量で投与した過脂肪血症対照からの変化として表わした。試験化合物を賦活させるために、同様な賦形剤を用い、このものを200mg/40p.c./ダイエットの投薬量で投与した。

第1章

下記実施 例中の 化合物	トリグ リセリド	総コレス テロール	HDL	肝臓の 重量
1	- 2 2	- 4 5	+ 4 4	- 3
2	- 2 6	- 2 8	+ 2 7	+ 5
5	- 8	+ 5	- 5	0
4	+ 5	- 1 5	+ 2 2	- 5
5	- 1 5	- 2 8	- 5	+ 1
6	- 2 1	- 1 9	+ 5	- 2
7	+ 7	- 1 8	+ 2 9	- 2
8	- 1 0	- 4 6	+ 7 5	- 7
22	- 2 8	- 2 8	+ 4 6	- 7

更に本発明の化合物は極めて低い毒性を有している。更に詳細には、水性メチカルガキシメチルセルロース中の化合物の即座懸濁液をマウスに投与(1000mg/kg)して行つた予備試験は毒性作用を示さなかつた。最後に、行動試験[Irwin's test]を本発明の化合物について盲検試験で行い、1000mg/kgの投薬量で監察した動物の行動においてなんら変態を示さなかつた。

抗過脂防血症剤として使用する際に、本発明の化合物を好ましくは経口的に投与する。従つて、新規化合物を経口用途としてカプセル剤、錠剤、被覆した錠剤、カプセル剤或いは溶液もしくは懸濁液として投与することができる。

錠剤及びカプセル剤には、活性成分に加えて、普通の添加物、例えばペインダー、例えばセラチン、ソルビトール、ポリビニルピロリドン及びトラガカント；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレンケリコール及びシリカ；崩解剤、例えばポテト澱粉または適当な湿

調剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム；並びに不活性充填剤、例えばラクトース、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシンを合ませることができる。

また調剤を当該分野において公知の普通の方法によつて結・被覆することができる。経口用途に対する液体調製物は水性または油性溶媒中の懸濁液または溶液の形態、乳液、シロップ、エリキシルの形態であることができるか、或いは該調製物は、使用直前に適当な水性または油性賦形剤と混合する粉剤として提供することができる。かかる液体調製物には普通の添加物、例えば懸濁剤、例えばソルビトール、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、水素添加した食用油、例えばアーモンド油及びヤシ油、ポリエチレンケリコールまたはエチルアルコール；並びに保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸を含ませることができる。

抗過脂防血症的処置に対して投与する投薬量は、疾に用いる化合物、処置する患者の体重及び処置

する特徴的症状に依存する。

典型的には、1日当りの経口投薬量は、2~4回に分けて、活性化合物100乃至2000mg間の範囲であることができる。好ましくは活性成分50~99%を含有する固体または液体組成物は、一般に投与単位当り活性成分約200~500mgを含有するであろう。

特許出願人 ピエール・ソチエタ・ペル・アドニア

代理人 弁理士 小田島 平吉



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

---